MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrISTODAX®

romidepsine pour injection

Poudre lyophilisée pour injection
10 mg/flacon

Agent antinéoplasique
Inhibiteur des histones désacétylases (HDAC)

ISTODAX® (romidepsine), indiqué pour le traitement de patients atteints d'un lymphome T périphérique (LTP) récidivant/réfractaire qui ne sont pas candidats à une greffe et qui ont déjà reçu au moins une autre forme de traitement systémique, a fait l'objet d'une autorisation de mise en marché avec conditions en attendant les résultats des essais visant à en vérifier les bienfaits cliniques. Les patients doivent être informés de la nature de l'autorisation.
Pour plus de renseignements au sujet d'ISTODAX®, consultez le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions (AC-C) – Médicaments et produits de santé : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php.

Celgene Inc.
6755 Mississauga Road
Suite 600
Mississauga, ON
L5N 7Y2

Date de préparation :
Le 26 septembre 2013

Date de révision :
Le 1er mai 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 181524

© 2015 Celgene Corporation
®ISTODAX est une marque déposée de Celgene Corporation.

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou toutes ses utilisations indiquées.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, fatale ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie du produit suivant contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de commercialisation dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importante particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications et usage clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions à prendre;
- Effets indésirables;
- Posologie et mode d'emploi; et
- Essais cliniques.

Signalement des réactions indésirables au médicament et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à signaler tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits à la Division d'information de la sécurité des produits de santé au 1-866-234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 5
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 5
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 5
CONTRE-INDICATIONS 6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 6
EFFETS INDÉSIRABLES 12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 19
SURDOSAGE 22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 25
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 27
ESSAIS CLINIQUES 28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 30
TOXICOLOGIE 32
ÉTUDES D'INNOCUITÉ PHARMACOLOGIQUE 35
RÉFÉRENCES 37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 38

[Pr]ISTODAX®

Romidepsine pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

ISTODAX® (romidepsine), indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphome T périphérique (LTP) récidivant/réfractaire qui ne sont pas candidats à la greffe et qui ont déjà reçu au moins une forme de traitement systémique a fait l'objet d'une autorisation de mise en marché avec conditions en attendant les résultats d'essais visant à en vérifier les bienfaits cliniques. Il faut informer les patients de la nature de l'autorisation.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée pour solution, 10 mg de romidepsine par flacon	Aucun *Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.*

AC-C INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ISTODAX® (romidepsine pour injection) est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphome T périphérique (LTP) récidivant/réfractaire qui ne sont pas candidats à une greffe et qui ont déjà reçu au moins une forme de traitement systémique.

L'approbation se fonde sur les taux de réponse constatés lors d'un essai comportant un seul groupe (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**). Une amélioration de la survie globale n'a pas été démontrée avec ISTODAX.

Gériatrie (> 65 ans) :

Aucune différence globale n'a été observée au plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients âgés (> 65 ans) et plus jeunes; toutefois, on ne peut écarter le risque d'une sensibilité plus grande chez certains individus plus âgés.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'ISTODAX chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

AC-C CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à la romidepsine ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation. Pour une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.**

AC-C MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ISTODAX® (romidepsine pour injection) doit être administré sous la supervision d'un médecin qui connaît bien l'utilisation de la chimiothérapie et le traitement du lymphome T périphérique.

- Pancytopénie (voir la section **Mises en gardes et précautions**)
- Allongement de l'intervalle QT (voir la section **Mises en gardes et précautions**)
- Infections fatales (voir la section **Mises en gardes et précautions**)
- Syndrome de lyse tumorale (voir la section **Mises en gardes et précautions**)
- Risque de fœtotoxicité (voir la section **Mises en gardes et précautions**)

ISTODAX n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Généralités

L'asthénie/fatigue ont souvent été signalées lors des essais cliniques sur ISTODAX, mais ont en général été d'intensité légère à modérée. Il faut informer les patients qui en souffrent de ne pas conduire d'automobile, utiliser de machinerie ou effectuer des tâches dangereuses (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets au médicament sur le style de vie**).

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogenèse n'a été effectuée avec la romidepsine (voir la section **TOXICOLOGIE**).

Cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QTc et anomalies électrocardiographiques : ISTODAX a été associé à un allongement de l'intervalle QTc (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**). De nombreux médicaments qui causent un allongement de l'intervalle QTc sont soupçonnés d'augmenter le risque de torsade de pointes.

La torsade de pointes est une tachyarhythmie ventriculaire polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc produit par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou peut se manifester chez un patient par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle dure, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Il faut faire particulièrement attention lorsqu'on administre ISTODAX aux patients chez qui on soupçonne un risque accru de torsade de pointes durant le traitement par un médicament allongeant l'intervalle QTc. Les facteurs de risques de torsade de pointes dans la population en général incluent, sans s'y limiter, les suivants : sexe féminin; âge de ≥ 65 ans; allongement de l'intervalle QT/QTc de base; présence de variantes génétiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, en particulier le syndrome du QT long congénital; antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans; (p. ex. ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie du ventricule gauche, cardiomyopathie, trouble de la conduction); antécédents d'arythmie (en particulier arythmies ventriculaires, fibrillation auriculaire ou récent rétablissement du rythme après une fibrillation auriculaire); déséquilibres électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou problèmes de santé susceptibles d'occasionner des déséquilibres électrolytiques (p. ex. troubles alimentaires); bradycardie (< 50 battements par minute); événements neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien); diabète sucré et neuropathie autonome.

Les médecins qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc devraient dispenser des conseils à leurs patients concernant la nature et les effets des changements électrocardiographiques, les maladies et troubles sous-jacents considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicament-médicament démontrées et prévues, les symptômes évocateurs d'une arythmie, les stratégies de gestion du risque et d'autres renseignements touchant l'utilisation du médicament.

L'allongement de l'intervalle QTc, de même que plusieurs anomalies morphologiques à l'ÉCG (y compris des anomalies de l'onde T et du segment ST), ont été signalés dans des études cliniques. Plusieurs des anomalies morphologiques à l'ÉCG étaient également observées au départ. Ces changements ÉCG se sont révélés transitoires et n'ont été associés ni à des problèmes cardiovasculaires fonctionnels ni à des symptômes. La portée clinique de ces changements est inconnue.

Compte tenu des changements ÉCG potentiels, il faut effectuer un ÉCG au départ chez tous les patients. Le potassium et le magnésium sériques doivent se situer à l'intérieur des limites de la normale avant chaque administration d'ISTODAX.

Chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire importante et les patients sous anti-arythmiques ou sous médicaments pouvant entraîner un allongement significatif du QT, des précautions s'imposent au plan de la surveillance cardiovasculaire, par exemple ÉCG et électrolytes de contrôle au départ, puis périodiquement en cours de traitement (voir la

section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Fréquence cardiaque : ISTODAX a été associé à une accélération de la fréquence cardiaque (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**). La prudence s'impose chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiaque ischémique ou de tachyarythmies.

Généralités : Les patients qui ont des antécédents cardiaques importants ont été exclus des essais cliniques. Par conséquent, on ne dispose d'aucune donnée sur les sujets présentant des antécédents cardiaques significatifs.

Interactions médicamenteuses

Anticoagulants dérivés de la coumarine

Les médecins doivent surveiller étroitement le temps de prothrombine (TP) et le ratio international normalisé (RIN) chez les patients qui reçoivent concomitamment ISTODAX et des dérivés de la coumarine (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Contraceptifs renfermant des œstrogènes

Les femmes fertiles doivent être informées qu'ISTODAX peux réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogènes (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Gastro-intestinal

Des réactions gastro-intestinales, telles que nausées, vomissements, constipation et diarrhée, ont été signalées fréquemment, mais se sont révélées généralement d'intensité légère à modérée et bénignes, la plupart des patients ayant continué de prendre ISTODAX malgré ces effets indésirables gastro-intestinaux. La déshydratation associée aux vomissements et/ou à la diarrhée a été rare. L'utilisation d'antiémétiques est recommandée et ces agents ont souvent été administrés lors des essais cliniques.

Hématologique

Le traitement par ISTODAX peut provoquer la thrombocytopénie, la leucopénie (neutropénie et lymphopénie), l'anémie et la neutropénie fébrile. La fréquence des cytopénies de grade 3 ou 4 parmi les 131 patients de l'étude pivot sur le LPT a été de 24 %, 6 %, 11 % et 3 %, respectivement. Ces paramètres hématologiques doivent par conséquent être vérifiés durant le traitement par ISTODAX et la dose sera modifiée au besoin (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES** et **Surveillance et essais de laboratoire**).

Hépatique

Dans l'essai clinique pivot sur le LTP, une élévation de grade 3 de l'aspartate aminotransférase (AST) est survenue chez 1 patient (< 1 %). On n'a observé aucune élévation de grade 3 ou 4 de l'alanine aminotransférase (ALT) ni de la gamma-glutamyltransférase. On n'a réalisé aucune étude spécifique sur ISTODAX dans un contexte d'insuffisance hépatique. Il faut traiter avec prudence les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée et grave (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Infection

Des infections graves, parfois fatales, y compris la pneumonie, la septicémie, les infections opportunistes, telles que la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PPJ) et la réactivation virale, y compris du virus Epstein-Barr, du virus de l'hépatite B et du cytomégalovirus (CMV) ont été signalées lors des essais cliniques sur ISTODAX. Ces infections peuvent survenir durant le traitement et dans les 30 jours suivant le traitement et le risque est parfois plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de traitement par anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes lymphocytaires et chez les patients dont la maladie affecte la moelle osseuse. On a observé un taux d'infections de 57 % chez les patients atteints de LTP et les types les plus fréquemment signalés ont été les infections des voies respiratoires supérieures (9 %), les infections urinaires (7 %), la pneumonie (7 %), la candidose orale (6 %), la septicémie et la nasopharyngite (5 %). Des infections de grade ≥ 3 ont affecté 20 % des patients atteints de LTP, ce qui pourrait s'expliquer par les risques propres à la maladie, tels que l'atteinte médullaire, et par des antécédents de chimiothérapie et/ou de greffe de moelle osseuse.

Des cas de réactivation de l'hépatite B et des infections par le cytomégalovirus et le virus Epstein-Barr ont été signalés. Il faut envisager une surveillance ou une prophylaxie.

La réactivation d'une infection par le virus Epstein-Barr ayant mené à l'insuffisance hépatique et dans un cas, au décès, est survenue lors d'un essai regroupant des patients atteints de lymphome extraganglionnaire à cellules tueuses et à lymphocytes T récidivant ou réfractaire (indication non approuvée).

Rénal

Aucune étude sur ISTODAX n'a spécifiquement porté sur les patients souffrant d'insuffisance rénale. Selon l'analyse pharmacocinétique dans la population, on ne s'attend pas à ce que l'insuffisance rénale influe significativement sur l'exposition au médicament (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**). L'utilisation d'ISTODAX chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale n'a pas été évaluée; par conséquent, il faut traiter ces patients avec prudence.

Sensibilité/résistance

L'hypotension et d'autres symptômes possibles d'hypersensibilité à la molécule ont été observés, quoique rarement, durant la perfusion d'ISTODAX.

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été signalés chez 2 % des patients atteints de LTP de stade III/IV. Il faut surveiller étroitement les patients présentant une maladie de stade avancé et/ou un important fardeau tumoral, appliquer les précautions appropriées et instaurer un traitement selon le cas.

Fonction sexuelle/reproduction

La romidepsine peut nuire à la fertilité masculine et féminine. Des études animales ont révélé des anomalies morphologiques affectant les testicules et les glandes mammaires (chez les mâles) et les ovaires, l'utérus, le vagin et les glandes mammaires (chez les femelles) après une administration répétée chez des rats et des chiens à des doses donnant lieu à une exposition inférieure comparativement aux doses cliniques) (voir la section **TOXICOLOGIE**). Ces anomalies pourraient être irréversibles. Il faut informer les patients que leur fonction sexuelle/reproductive pourrait être compromise par le traitement par ISTODAX.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il ne faut pas administrer ISTODAX durant la grossesse. Compte tenu de son mode d'action, ISTODAX peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Chez des rates gravides, la romidepsine s'est révélée embryocide et tératogène à des doses/expositions inférieures aux doses utilisées chez l'être humain. Les effets fœtaux liés au médicament ont inclus : rotation des membres, dysplasie de la rétine, interruption de la crosse de l'aorte et incidence accrue de côtes thoraciques surnuméraires (voir la section **TOXICOLOGIE**).

ISTODAX peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogènes (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Femmes fertiles : Il faut informer les femmes fertiles des dangers potentiels pour le fœtus, qui incluent un risque d'anomalies congénitales et de mort fœtale (embryotoxicité).

En raison du risque potentiel pour le fœtus, les femmes fertiles doivent être informées d'éviter toute grossesse pendant qu'elles reçoivent un traitement par ISTODAX. Elles doivent utiliser une contraception adéquate pendant leur traitement par ISTODAX et jusqu'à huit semaines après la fin du traitement. Étant donné qu'ISTODAX peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogènes, elles doivent utiliser d'autres méthodes contraceptives (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Certaines données non cliniques donnent à penser qu'ISTODAX peut se lier aux récepteurs des œstrogènes et moduler ainsi les signaux œstrogéniques (voir la section **TOXICOLOGIE**). On ignore si la romidepsine exerce des effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques quelconques.

Femmes qui allaitent : On ignore si la romidepsine est excrétée dans le lait maternel. Compte tenu du risque pour le nourrisson, il faut informer les mères qu'elles doivent s'abstenir d'allaiter pendant un traitement par romidepsine.

Patients de sexe masculin : On ignore si la romidepsine est présente dans le sperme. Les patients de sexe masculin doivent prendre les précautions appropriées pour éviter de procréer durant un traitement par ISTODAX. Les patients de sexe masculin doivent utiliser des condoms avec spermicide, même s'ils ont subi une vasectomie, pendant tout rapport sexuel avec des partenaires de sexe féminin pendant qu'ils sont traités par ISTODAX.

Sur la base d'études menées chez l'animal, la romidepsine peut affecter la fonction sexuelle et la fertilité (voir la section **TOXICOLOGIE**). On peut envisager de conserver le sperme avant le début du traitement par ISTODAX.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ISTODAX chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) : Dans l'étude GPI-06-0002, 38 % des patients avaient > 65 ans. On n'a noté aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes. Toutefois, on ne peut écarter le risque d'une sensibilité plus grande chez certains individus plus âgés.

Troubles vasculaires

Dans l'étude pivot sur le LTP, quatre patients (3 %) et 2 patients (2 %) ont présenté des problèmes de thrombose veineuse profonde ou d'hypotension de grade 3 ou 4, respectivement (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Surveillance et essais de laboratoire

Hématologiques

Le traitement par ISTODAX peut provoquer la thrombocytopénie, la leucopénie (neutropénie et lymphopénie) et l'anémie; par conséquent, il faut surveiller ces paramètres hématologiques durant un traitement par ISTODAX, au moins avant chaque cycle de traitement, et modifier la dose en conséquence (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Biochimiques

Compte tenu du risque d'anomalies à l'ÉCG, les taux de potassium et de magnésium doivent se situer à l'intérieur des limites de la normale avant l'administration d'ISTODAX. On surveillera étroitement le temps de prothrombine (TP) et le ratio international normalisé (RIN) chez les patients qui reçoivent concomitamment ISTODAX et des dérivés de la coumarine.

Toxicités cardiaques

Chez les patients qui présentent un syndrome du QT long congénital, les patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire importante et les patients traités par anti-arythmiques ou produits médicinaux susceptibles d'entraîner un allongement significatif du QT, on appliquera les précautions appropriées au plan de la surveillance cardiovasculaire, par exemple : contrôle des électrolytes et des ÉCG au départ, puis périodiquement durant le traitement (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**).

AC-C EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables à un médicament

L'innocuité d'ISTODAX (romidepsine pour injection) a été évaluée chez 131 patients atteints de LTP dans une étude clinique comportant un seul groupe (GPI-06-0002) au cours de laquelle les sujets ont reçu une dose de départ de 14 mg/m^2. La durée moyenne du traitement et le nombre de doses ont été de 5,6 mois et de 15,5 doses, respectivement, correspondant à environ six cycles.

Effets indésirables courants : Dans l'ensemble, les effets indésirables les plus courants signalés ont été : troubles de la fonction gastro-intestinale (GI) (82 %), y compris nausées avec ou sans vomissements (64 %), diarrhée (36 %) et constipation (30 %); troubles hématologiques (57 %), y compris thrombocytopénie (41 %), neutropénie (30 %) et anémie (24 %); manifestations asthéniques (55 %), y compris fatigue (41 %) et asthénie (16 %); infections (55 %); pyrexie (35 %); anorexie (28 %) et dysgueusie (21 %).

Effets indésirables graves : Les infections ont été le type d'EIG le plus souvent signalé; 26 patients (20 %) ont présenté une infection grave durant l'étude GPI-06-0002. Les effets indésirables graves signalés chez ≥ 2 % des patients lors de l'étude GPI-06-0002 ont été : pyrexie (8 %), pneumonie, septicémie, vomissements (5 %), cellulite, thrombose veineuse profonde (4 %), neutropénie fébrile, douleur gastro-intestinale et abdominale (3 %), douleur thoracique, neutropénie, embolie pulmonaire, dyspnée et déshydratation (2 %).

La réactivation des infections opportunistes, y compris virales, a été signalée chez des patients atteints de LTP (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infection**).

Dans l'étude GPI-06-0002, des décès ont été enregistrés dans les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose chez huit patients (6 %), le plus souvent en raison de la progression de la maladie. On a dénombré cinq décès attribuables à des infections dans le contexte de la progression de la maladie accompagnées de défaillance pluri-organique/septicémie, pneumonie, choc septique, septicémie à *Candida* et septicémie/choc cardiogénique.

Modifications de doses et abandons

Parmi les 131 patients souffrant de LTP inscrits à l'étude pivot, 63 (48 %) ont eu besoin d'au moins une suspension de dose et 14 (11 %) ont eu besoin d'au moins une réduction de dose pour la prise en charge d'un effet indésirable. Les doses ont le plus souvent été suspendues pour la prise en charge de la thrombocytopénie (23 patients; 18 %) et de la neutropénie (15 patients; 11 %). Parmi les autres effets indésirables ayant nécessité une suspension de dose chez > 2 patients, mentionnons : asthénie, diarrhée, fatigue, pneumonie, pyrexie et infections des voies respiratoires supérieures (3 patients chacun; 2 %). Le seul effet indésirable ayant nécessité une réduction de dose chez > 2 patients a été la thrombocytopénie (4 patients; 3 %).

On a signalé des effets indésirables ayant entraîné l'abandon chez 25 patients (19 %) sur les 131. Les effets indésirables les plus courants qui ont entraîné des abandons ont été : thrombocytopénie et pneumonie (3 patients chacune, 2 %) et fatigue, septicémie et dyspnée (2 patients chacune, 2 %). Tous les autres effets indésirables ayant entraîné des abandons ont été signalés chez un patient chacun.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

> *Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les principaux groupes de réactions indésirables cliniquement importantes auxquelles ont peut s'attendre chez les patients traités par romidepsine sont les troubles digestifs, les problèmes asthéniques, les infections, les toxicités hématologiques et les anomalies de la biochimie clinique.

Le Tableau 1 ci-dessous dresse la liste des effets indésirables observés lors de l'étude GPI-06-0002 selon les critères de terminologie courante du National Cancer Institute appliqués aux réactions indésirables (NCI-CTCAE, Version 3.0) pour lesquels un lien causal avec le traitement par ISTODAX a pu raisonnablement être établi.

Tableau 1 : Effets indésirables au médicament survenus chez ≥ 5 % des patients atteints de LTP lors de l'étude GPI-06-0002 (n = 131)

	Étude GPI-06-0002	
Effets indésirables	**Tous**	**Grade 3 ou 4**
Tous effets indésirables	128 (97)	88 (67)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	77 (59)	3 (2)
Vomissements	51 (39)	6 (5)
Diarrhée	47 (36)	3 (2)
Constipation	39 (30)	1 (< 1)
Douleur abdominale	18 (14)	3 (2)
Stomatite	14 (11)	0
Dyspepsie	11 (8)	0
Douleur abdominale haute	9 (7)	1 (< 1)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Asthénie/fatigue[a]	72 (55)	11 (8)
Pyrexie	47 (36)	8 (6)
Frissons	14 (11)	1 (< 1)
Œdème périphérique	13 (10)	1 (< 1)
Douleur thoracique	10 (8)	4 (3)
Douleur	10 (8)	1 (<1)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Thrombocytopénie	53 (41)	32 (24)
Neutropénie	39 (30)	26 (20)
Anémie	33 (25)	14 (11)
Leucopénie	16 (12)	8 (6)
Troubles métaboliques et alimentaires		
Anorexie	37 (28)	2 (2)
Hypokaliémie	14 (11)	3 (2)
Baisse de l'appétit	12 (9)	1 (< 1)
Hypomagnésémie	9 (7)	0
Troubles du système nerveux		
Dysgueusie	27 (21)	0
Céphalées	19 (15)	0
Étourdissements	11 (8)	0
Léthargie	8 (6)	1 (< 1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	23 (18)	0
Dyspnée	17 (13)	3 (2)
Douleur oropharyngée	8 (6)	0
Rhinorrhée	8 (6)	0
Contrôles		
Baisse du poids	14 (11)	0
Troubles cardiaques		
Tachycardie	13 (10)	0
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Spasmes musculaires	12 (9)	0
Myalgie	8 (6)	1 (< 1)
Dorsalgie	9 (7)	1 (< 1)
Douleur aux membres	7 (5)	0
Arthralgie	7 (5)	2 (2)

Tableau 1 : Effets indésirables au médicament survenus chez ≥ 5 % des patients atteints de LTP lors de l'étude GPI-06-0002 (n = 131) (suite)

Effets indésirables	Étude GPI-06-0002	
	Tous	Grade 3 ou 4
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	12 (9)	2 (2)
Infection urinaire	9 (7)	1 (< 1)
Pneumonie	9 (7)	7 (5)
Candidose orale	8 (6)	1 (< 1)
Septicémie	7 (5)	7 (5)
Cellulite	6 (5)	5 (4)
Nasopharyngite	7 (5)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	12 (9)	0
Lésion cutanée	11 (8)	0
Érythème	10 (8)	1 (< 1)
Diaphorèse nocturne	9 (7)	0
Sécheresse de la peau	8 (6)	0
Troubles vasculaires		
Hypotension	11 (8)	2 (2)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	9 (7)	0
Insomnie	9 (7)	0
Dépression	6 (5)	0

[a] Combinaison de termes préférés (TP) MedDRA, de termes de haut niveau (THN) ou de classes par système et organe (CSO). Les termes plutôt que les TP MedDRA individuels sont présentés pour dresser un tableau plus précis des types similaires de réactions indésirables au médicament.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Un sommaire de la proportion de patients qui ont connu des changements entre leurs valeurs de départ et leurs valeurs plus élevées durant l'étude sur la base des CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) est présenté au Tableau 2 pour les paramètres hématologiques et biochimiques.

Tableau 2 : Changements entre valeur de départ et pire valeur obtenue durant l'étude selon le grade CTC

Paramètres de laboratoire	Étude GPI-06-0002	
	Tous changements[1] n/N (%)	Grade 3 ou 4[2] n/N (%)
Hématologie		
Baisse de l'hémoglobine	81/129 (63)	13/129 (10)
Baisse des plaquettes	103/129 (80)	37/129 (29)
Baisse des lymphocytes	78/129 (61)	53/129 (41)
Baisse des globules blancs	72/129 (56)	16/129 (12)
Baisse des neutrophiles	59/129 (46)	26/129 (20)
Biochimie clinique		
Augmentation du sodium	10/129 (8)	2/129 (2)
Baisse du sodium	33/129 (26)	8/129 (6)
Augmentation du potassium	26/129 (20)	3/129 (2)
Baisse du potassium	28/129 (22)	4/129 (3)
Augmentation du calcium	10/129 (8)	1/129 (< 1)
Baisse du calcium	51/129 (40)	3/129 (2)
Augmentation du magnésium	49/129 (38)	28/129 (22)
Baisse du magnésium	24/129 (19)	0
Augmentation de la créatinine	21/129 (16)	0
Augmentation de l'AST	30/127 (24)	3/127 (2)
Augmentation de l'ALT	36/124 (29)	3/124 (2)
Augmentation de la phosphatase alcaline	24/128 (19)	0
Baisse de l'albumine	42/125 (34)	3/125 (2)
Augmentation de la bilirubine	11/128 (9)	0

1 Tout changement entre la valeur de départ et la pire valeur enregistrée durant l'étude (p. ex. inclut les changements d'un grade 0 au départ à un grade 1 en cours de traitement)
2 Tout changement entre la valeur de départ et la pire valeur de grade 3 ou 4 enregistrée durant l'étude (p. ex. inclut les changements d'un grade 3 au départ à un grade 4 en cours de traitement)

Effets indésirables à un médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Infections et infestations : La réactivation virale (VEB, y compris un cas fatal, virus de l'hépatite B et CMV) a été signalée lors des essais cliniques suite à la mise en marché.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Enzyme CYP3A4 du cytochrome P450

La romidepsine est métabolisée par l'enzyme CYP3A4. Des interactions sont susceptibles de survenir avec des médicaments/aliments/plantes médicinales qui inhibent ou induisent cette enzyme.

Inhibiteur du CYP3A4 : Les puissants inhibiteurs de l'enzyme CYP3A4 font augmenter les concentrations de romidepsine. Dans un essai pharmacocinétique sur les interactions médicamenteuses, le puissant inhibiteur du CYP3A4 kétoconazole a fait augmenter la romidepsine (ASC_{∞}) d'environ 25 %. Il faut surveiller la toxicité liée à une augmentation de l'exposition à la romidepsine lorsque cette dernière est coadministrée avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télithromycine, voriconazole).

Inducteur du CYP3A4 : On évitera la coadministration d'ISTODAX avec la rifampicine. Dans une étude pharmacocinétique sur les interactions médicamenteuses, lors d'une administration concomitante de rifampicine (un puissant inducteur du CYP3A4), l'exposition à la romidepsine a augmenté d'environ 80 % et 60 % aux plans de l'ASC_{∞} et de la C_{max}, respectivement. En général, la coadministration d'inducteurs du CYP3A4 réduit les concentrations de médicaments métabolisés par cette enzyme. L'augmentation de l'exposition observée après une coadministration avec la rifampicine est probablement due à l'inhibition par la rifampicine d'un processus d'absorption hépatique indéterminé qui limite l'accès de la romidepsine au CYP3A4 induit. On ignore si d'autres puissants inducteurs du CYP3A4 (p. ex. dexaméthasone, carbamazépine, phénytoïne, rifabutine, rifapentine, phénobarbital, millepertuis) peuvent modifier l'exposition à ISTODAX. Par conséquent, on évitera l'administration concomitante d'ISTODAX et de puissants inducteurs du CYP3A4.

Interactions médicament-médicament

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Référence	Effet	Commentaire clinique
Dérivés de la coumarine	EC	Prolongation du TP et élévation du RIN observées chez un patient sous ISTODAX coadministré avec la warfarine.	Même si l'interaction potentielle entre ISTODAX et les dérivés de la coumarine n'a pas fait l'objet d'études formelles, les médecins doivent surveiller étroitement le TP et le RIN des patients traités concomitamment par ISTODAX et des dérivés de la coumarine.
Contraceptifs à base d'œstrogènes	T	Un test de fixation *in vitro* a déterminé que la romidepsine entre en compétition avec le β-estradiol pour sa fixation aux récepteurs œstrogéniques.	Il faut informer les femmes fertiles qu'ISTODAX peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogènes (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes**). Par conséquent, les patients traités par ISTODAX doivent utiliser d'autres méthodes contraceptives, c'est-à-dire, sans œstrogènes (p. ex. condom, stérilet). On surveillera les signes cliniques d'une carence œstrogénique chez les patientes qui utilisent des œstrogènes comme hormonothérapie substitutive.

Nom propre	Référence	Effet	Commentaire clinique
Médicaments inhibant les systèmes de transport de médicaments	T	La romidepsine est un substrat de la glycoprotéine P à l'origine d'un mécanisme d'efflux (P-gp, ABCB1).	Si on administre ISTODAX avec des médicaments qui inhibent la P-gp, on risque d'assister à une augmentation des concentrations de romidepsine et la prudence s'impose.

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Autres médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc : La prudence s'impose si on administre ISTODAX avec des médicaments qui allongent l'intervalle QTc. Les médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes incluent, sans s'y limiter, les exemples de la liste suivante. Les classes chimiques/pharmacologiques sont citées si certains agents desdites classes (sans qu'ils s'y trouvent tous) ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes :

- antiarythmiques de la classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de la classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de la classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (ISRS/ISRN) p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques tels que l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline);
- opioïdes (p. ex. méthadone);
- antibiotiques macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus);
- antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone;
- antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine ($5\text{-}HT_3$) (p. ex. dolasétron, ondansétron);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. vandetanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- inhibiteurs des histones désacétylases (p. ex. vorinostat);
- agonistes des récepteurs ß2 adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol).

Médicaments qui peuvent occasionner une baisse des taux d'électrolytes : Éviter dans la mesure du possible l'emploi concomitant de médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes durant un traitement par ISTODAX. Les médicaments qui peuvent perturber les concentrations d'électrolytes incluent, sans s'y limiter, les suivants :

- diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et connexes;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

Les listes ci-dessus de médicaments pouvant avoir des interactions ne sont pas exhaustives. Il convient de consulter des sources d'information récentes pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QTc ou causent des déséquilibres électrolytiques, de même que les médicaments plus anciens qui, selon des études récentes, exercent de tels effets (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire** et **Surveillance et essais de laboratoire; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**).

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les patients doivent s'abstenir de prendre du millepertuis.

Interactions entre le médicament et les essais de laboratoire

Aucune interaction avec des analyses de laboratoire n'a été établie.

Interactions entre le médicament et le style de vie

Aucune étude n'a mesuré les effets d'ISTODAX sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner de la machinerie. Toutefois, le traitement par ISTODAX est souvent associé à de l'asthénie et de la fatigue (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il faut informer les patients qui en sont affectés de ne pas conduire d'automobile, utiliser de machinerie ou effectuer des tâches dangereuses.

AC-C POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le traitement par romidepsine ne doit être administré que sous la supervision d'un médecin qualifié qui connaît bien les agents de chimiothérapie et son administration doit être restreinte aux unités qui se spécialisent dans l'utilisation des chimiothérapies cytotoxiques.

Considérations posologiques

- ISTODAX (romidepsine pour injection) est modérément émétogène. On a couramment utilisé des antiémétiques lors des essais cliniques sur ISTODAX. On recommande une prémédication par antiémétique.
- Les taux de potassium et de magnésium sériques doivent se trouver à l'intérieur des limites de la normale avant chaque administration d'ISTODAX.
- ISTODAX est destiné à une administration par perfusion intraveineuse uniquement après reconstitution avec le diluant fourni et dilution dans du chlorure de sodium à 0,9 %, USP.
- ISTODAX n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique modérée ou grave.
- La posologie doit être ajustée selon la tolérabilité comme on le décrit ci-dessous.

Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée est de 14 mg/m^2 administrée par voie intraveineuse sur une période de quatre heures aux jours 1, 8 et 15 de cycles de 28 jours. Les cycles doivent être répétés tous les 28 jours à la condition que le patient continue de tirer profit du traitement et qu'il le tolère.

Modifications de doses

Toxicités non hématologiques à l'exception de l'alopécie

- Toxicité de grade 2 ou 3 : retarder le traitement par ISTODAX jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade ≤ 1 ou aux valeurs de départ; on peut ensuite reprendre le traitement à raison de 14 mg/m^2. Si la toxicité de grade 3 revient, il faut retarder le traitement par ISTODAX jusqu'à ce que la toxicité soit revenue à un grade ≤ 1 ou aux valeurs de départ, puis la dose doit être réduite à 10 mg/m^2 en permanence.
- Toxicité de grade 4 : retarder le traitement par ISTODAX jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade ≤ 1 ou aux valeurs de départ, puis la dose doit être réduite à 10 mg/m^2 en permanence.
- Il faut cesser ISTODAX si les toxicités de grade 3 ou 4 ressurgissent après la réduction de la dose.

Toxicités hématologiques

- Neutropénie ou thrombocytopénie de grade 3 ou 4 : retarder le traitement par ISTODAX jusqu'à ce que la cytopénie spécifique revienne à une NAN ≥ 1,5 × 10^9/L et/ou une numération plaquettaire ≥ 75 × 10^9/L ou aux valeurs de départ; le traitement peut alors être repris à raison de 14 mg/m^2.

- Neutropénie fébrile (≥ 38,5 ºC) ou thrombocytopénie de grade 4 nécessitant une transfusion plaquettaire : retarder le traitement par ISTODAX jusqu'à ce que la cytopénie spécifique revienne à un grade ≤ 1 ou aux valeurs de départ, puis la dose doit être réduite à 10 mg/m^2 en permanence.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité d'ISTODAX n'ont pas été évaluées chez les patients pédiatriques (âge < 18 ans).

Gériatrie

L'innocuité et l'efficacité d'ISTODAX n'ont pas été évaluées chez les patients âgés (âge > 65 ans). Les patients âgés peuvent manifester une sensibilité plus grande au traitement par ISTODAX et pourraient nécessiter des modifications de doses.

Insuffisance hépatique

Aucune étude sur ISTODAX n'a spécifiquement porté sur les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Par conséquent, on ne dispose d'aucune donnée quant aux recommandations d'ajustements posologiques (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale

Aucune étude sur ISTODAX n'a spécifiquement porté sur les patients souffrant d'insuffisance rénale; par conséquent, on ne dispose d'aucune donnée quant aux recommandations d'ajustements posologiques (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

Dose oubliée

Si une dose est omise, il faut l'administrer le plus tôt possible, sauf s'il reste cinq jours ou moins avant la prochaine dose prévue, auquel cas la posologie peut reprendre comme prévu.

Reconstitution et administration

ISTODAX (romidepsine pour injection) doit être manipulé conformément aux procédures recommandées pour la manipulation sécuritaire des médicaments cytotoxiques.

ISTODAX doit être reconstitué avec le diluant fourni, puis dilué dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, avant d'être administré en perfusion intraveineuse.

Teneur du flacon	Volume de diluant à ajouter dans le flacon	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
10 mg/flacon	2 mL du diluant fourni	2 mL	5 mg/mL

- Chaque flacon monodose de 10 mg d'ISTODAX doit être reconstitué avec 2 mL du diluant fourni. Au moyen d'une seringue adéquate et par technique aseptique, retirer 2 mL de diluant de l'ampoule fournie et l'injecter délicatement dans le flacon d'ISTODAX pour injection. Agiter le contenu du flacon jusqu'à ce qu'il ne reste plus de particules visibles dans la solution qui en résulte. La solution reconstituée contiendra 5 mg/mL d'ISTODAX.
- Extraire du flacon la quantité appropriée d'ISTODAX pour administrer la dose voulue en utilisant la technique aseptique requise. Avant la perfusion intraveineuse, diluer encore ISTODAX dans 500 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP.
- Administrer la perfusion sur une période de quatre heures.

Stabilité et compatibilité

Il faut préparer ISTODAX immédiatement avant l'emploi et la solution reconstituée puis diluée doit être administrée le plus rapidement possible. La solution d'ISTODAX reconstituée est chimiquement stable pendant une période allant jusqu'à huit heures à la température ambiante. La solution diluée est compatible avec les sacs de perfusion de chlorure de polyvinyle (PVC), d'éthylène vinyle acétate (EVA) et de polyéthylène (PE), de même qu'avec les bouteilles de verre et elle est chimiquement stable pendant une période allant jusqu'à 24 heures lorsqu'elle est conservée à la température ambiante. Toutefois, elle doit être administrée le plus rapidement possible après la dilution.

Il faut inspecter visuellement les produits médicamenteux parentéraux pour déceler la présence de particules et de coloration anormale avant leur administration, lorsque la solution et son contenant le permettent.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d’un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On ne dispose d'aucune information spécifique au sujet du traitement du surdosage par ISTODAX (romidepsine pour injection). Les toxicités observées lors d'une étude sur une dose simple de romidepsine administrée par voie intraveineuse à des rats ou à des chiens équivalant à 2,2 fois la dose recommandée chez l'être humain selon la surface corporelle ont inclus : respiration irrégulière, battements cardiaques irréguliers, démarche chancelante, tremblements et convulsions toniques (voir la section **TOXICOLOGIE**). En cas de surdose, il est envisageable d’appliquer les mesures de soutien habituelles, par exemple, surveillance clinique et traitements d’appoint, selon le cas.

Il n’existe aucun antidote connu à la romidepsine et on ignore si elle est dialysable.

AC-C MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La romidepsine est un inhibiteur des histones désacétylases (HDAC). Les HDAC catalysent l'élimination des groupes acétyles à partir des résidus de lysine acétylée dans les histones, ce qui entraîne la modulation de l'expression génique. Les HDAC désacétylent également les protéines non-histones, comme les facteurs de transcription. *In vitro*, la romidepsine entraîne l'accumulation des histones acétylés et induit l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose de certaines lignées de cellules cancéreuses. Le mécanisme par lequel s'exercent les effets antinéoplasiques de la romidepsine observés lors des études non cliniques et cliniques n'a pas encore été entièrement élucidé.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet potentiel de la romidepsine sur l'intervalle QTcF a été évalué chez 26 patients souffrant de cancers avancés à qui de la romidepsine a été administrée à raison de 14 mg/m^2 en perfusions intraveineuses de quatre heures et à raison de 8, 10 ou 12 mg/m^2 en perfusions d'une heure.

Des allongements du QTcF (QTcF = QT/[RR/1000]0,33) ont aussi été observés, soit un allongement maximum moyen de 10,7 ms, deux heures après le début de la perfusion de romidepsine. Vingt-quatre heures après le début de la perfusion de romidepsine, l'allongement moyen de l'intervalle QTc était de 5,5 ms. L'interprétation des données sur l'intervalle QTcF peut avoir subi l'influence de variables de confusion, telles que l'utilisation de prémédications antiémétiques allongeant le QTc chez la plupart des sujets (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire** et **Surveillance et Essais de laboratoire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La romidepsine a été associée à une accélération tardive et dépendante de la concentration de la fréquence cardiaque chez les patients atteints d'un cancer avancé, soit une accélération moyenne maximum de la fréquence cardiaque de 18,2 bpm observée six heures après le début de la perfusion de romidepsine chez des patients traités à raison de 14 mg/m^2 en perfusions de quatre heures. Vingt-quatre heures après le début de la perfusion de romidepsine, l'accélération moyenne de la fréquence cardiaque était de 1,4 bpm.

Pharmacocinétique

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la romidepsine (moyenne géométrique) chez des patients atteints de cancers avancés après une dose de 14 mg/m^2 administrée par voie i.v. sur une période de quatre heures

C_{max} (ng/mL)	$t_{½}$ (h)	ASC_{∞} (ng*h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)	T_{max} (h) [a]
761	3,7	3 157	8,4	44,5	3,0

[a] médian

Absorption : La romidepsine a manifesté une pharmacocinétique linéaire aux doses allant de 1,0 à 24,9 mg/m^2 lorsqu'elle était administrée par voie intraveineuse sur une période de quatre heures à des patients atteints de cancers avancés.

Après une perfusion de quatre heures à la dose de 14 mg/m^2, les concentrations plasmatiques de romidepsine ont rapidement augmenté et atteint un plateau (~ 90 % de la C_{max}) environ une heure après le début de la perfusion. À la fin de la perfusion (c.-à-d. quatre heures), les concentrations ont diminué de façon apparemment multiphasique. Selon l'analyse non compartimentale, l'ASC_{∞} de la romidepsine (moyenne géométrique [CV% géométrique]) a été de 3 157 (33,9 %) ng*h/mL avec un pic plasmatique moyen (C_{max}) de 761 (31,2 %) ng/mL.

Distribution : La romidepsine est fortement liée aux protéines du plasma (de 92 % à 94 %) dans l'éventail des concentrations allant de 50 ng/mL à 1 000 ng/mL, l'α1-glycoprotéine acide (AGA) étant la principale protéine de fixation. La romidepsine est un substrat de P-gp (ABCB1) et de MRP1.

In vitro, la romidepsine s'accumule dans les hépatocytes humains par le biais d'un processus d'absorption active mal élucidé. La romidepsine n'est pas un substrat des transporteurs d'influx suivants : BCRP, BSEP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 ou OCT2. De plus, la romidepsine n'est pas un inhibiteur de BCRP, MRP2, MDR1 ou OAT3. Même si la romidepsine n'a pas inhibé OAT1, OCT2 et OATP1B3 aux concentrations utilisées en clinique (1 µmol/L), on a observé une modeste inhibition à 10 µmol/L. La romidepsine s'est révélée être un inhibiteur de BSEP et d'OATP1B1.

Métabolisme : La romidepsine subit un important métabolisme *in vitro* principalement par l'entremise du CYP3A4 avec contribution mineure de CYP3A5, CYP1A1, CYP2B6 et CYP2C19. Aux concentrations thérapeutiques, la romidepsine n'a pas inhibé de manière compétitive les CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 *in vitro*. Aux concentrations thérapeutiques, la romidepsine n'a pas causé d'induction notable des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 *in vitro*. Par conséquent, les interactions pharmacocinétiques médicament-médicament sont peu susceptibles de se produire par suite de l'induction ou de l'inhibition du CYP450 par la romidepsine lorsqu'elle est coadministrée avec des substrats du CYP450.

Excrétion : Après l'administration intraveineuse de 14 mg/m^2 de romidepsine sur une période de quatre heures, la clairance de la romidepsine (moyenne géométrique [CV% géométrique]) était de 8,4 (36,8) L/h et la demi-vie d'élimination terminale était de 3,7 (8,3) heures. Aucune accumulation de romidepsine n'a été observée après l'administration de doses répétées.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Aucune donnée disponible.

Gériatrie, Sexe et Race : L'analyse pharmacocinétique de la romidepsine dans la population a montré que l'âge, le sexe et la race ne semblaient exercer aucune influence sur sa pharmacocinétique.

Insuffisance hépatique : Aucune étude spécifique n'a porté sur ISTODAX dans le contexte de l'insuffisance hépatique. L'analyse pharmacocinétique dans la population indique qu'une légère insuffisance hépatique (bilirubine totale [BT] ≤ limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] > LSN; ou BT > 1,0 x – 1,5 x LSN et tout taux d'AST) n'a exercé aucune influence significative sur la pharmacocinétique de la romidepsine. L'effet d'une insuffisance hépatique modérée (BT > 1,5 x – 3 x LSN et tout taux d'AST) et grave (BT > 3 x LSN et tout taux d'AST) sur les paramètres pharmacocinétiques de la romidepsine est inconnu. Il faut traiter avec prudence les patients qui présentent une insuffisance hépatique de modérée à grave.

Insuffisance rénale : Aucune étude spécifique n'a porté sur ISTODAX dans le contexte de l'insuffisance rénale. L'analyse pharmacocinétique dans la population indique que la pharmacocinétique de la romidepsine n'a pas été affectée par l'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine estimée 50 – 80 mL/min), modérée (clairance de la créatinine estimée 30 – 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine estimée < 30 mL/min). L'effet de l'insuffisance rénale terminale sur la pharmacocinétique de la romidepsine n'a pas fait l'objet d'études. De ce fait, il faut traiter avec prudence les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposage :

Conserver à température ambiante (de 15 °C à 30 °C). Conserver les flacons d'ISTODAX (romidepsine pour injection) et du diluant fourni ensemble dans le carton jusqu'à utilisation.

Stabilité après reconstitution :

Après reconstitution avec le diluant fourni : au moins huit heures si conservée à la température ambiante.

Après dilution dans le chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP : jusqu'à 24 heures à la température ambiante. Toutefois, il faut l'administrer le plus rapidement possible après la dilution.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut manipuler ISTODAX (romidepsine pour injection) conformément aux procédures recommandées pour la manipulation sécuritaire des médicaments cytotoxiques.

Les produits pharmaceutiques parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour déceler la présence de particules et de coloration anormale avant leur administration, quand la solution et son contenant le permettent.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

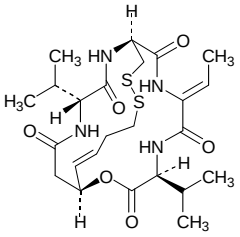
ISTODAX (romidepsine pour injection) est présenté en trousses contenant chacune un flacon et une ampoule. ISTODAX est une poudre lyophilisée stérile présentée dans un flacon monodose de 10 mg de romidepsine et 20 mg de l'agent de charge, povidone, USP. Le diluant pour ISTODAX est une solution claire stérile présentée en ampoules monodoses renfermant 2 mL (volume disponible) de 80 % (v/v) de propylène glycol, USP et de 20 % (v/v) d'alcool déshydraté, USP.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

ISTODAX® (romidepsine), indiqué pour le traitement de patients atteints d'un lymphome T périphérique (LTP) récidivant/réfractaire qui ne sont pas candidats à une greffe et qui ont déjà reçu au moins une forme de traitement systémique, a fait l'objet d'une autorisation de mise en marché avec conditions en attendant les résultats des essais visant à en vérifier les bienfaits cliniques. Les patients doivent être informés de la nature de l'autorisation.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	romidepsine
Nom chimique :	(1*S*,4*S*,7*Z*,10*S*,16*E*,21*R*)-7-éthylidène-4,21-bis(1-méthyléthyl)-2-oxa-12,13-dithia-5,8,20,23-tétraazabicyclo[8.7.6]tricos-16-ène-3,6,9,19,22-pentone
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{24}H_{36}N_4O_6S_2$ 540,71
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	La romidepsine, un inhibiteur des histones désacétylases (HDAC), est un depsipeptide bicyclique. À température ambiante, la romidepsine est une poudre blanche. Elle est très légèrement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool déshydraté et l'acétone et soluble dans le chloroforme.

AC-C ESSAIS CLINIQUES

Caractéristiques démographiques et plan de l'essai

ISTODAX (romidepsine pour injection) a fait l'objet d'une étude clinique internationale de phase II, ouverte, multicentrique, comportant un seul groupe chez des patients souffrant de LTP (SAI [53 %], LTAI [21 %] et LAGC ALK-1 négatif [16 %])[1] qui avaient connu un échec thérapeutique avec au moins une forme de traitement systémique antérieur. Les patients ont été traités par ISTODAX à raison de 14 mg/m^2 en perfusion de quatre heures aux jours 1, 8 et 15 de cycles de 28 jours. Sur les 131 patients traités, 130 avaient obtenu une confirmation histologique (CH) par un laboratoire central indépendant et étaient jugés évaluables au plan de l'efficacité (population CH). Six cycles de traitement ont été administrés. Les patients qui y ont répondu avaient la possibilité de continuer le traitement au-delà de six cycles.

L'évaluation primaire d'efficacité a reposé sur les taux de réponse complète et de réponse complète non confirmée (RC + RCnc) déterminée par un comité de révision indépendant (CRI) à l'aide des critères *International Workshop Criteria* (IWC).

Les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients atteints de LTP sont présentées au Tableau 5.

[1] Abréviations : LTP, lymphome T périphérique; SAI, sans autre indication; ALK-1, *anaplastic lymphoma kinase-1*; LAGC, lymphome anaplasique à grandes cellules; LTAI, lymphome T angio-immunoblastique.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients au départ (population LTP)

Caractéristiques	Étude GPI-06-0002 (n = 130)
Âge (ans), n	
Moyen (É.-T.)	59 (13)
Médian	61
Sexe, n (%)	
Hommes	88 (68)
Femmes	42 (32)
Race, n (%)	
Blanche	116 (89)
Noire	7 (5)
Asiatique	3 (2)
Autres	4 (3)
LTP – sous-type selon le diagnostic central, n (%)	
LTP non spécifié (SAI)	69 (53)
Lymphome T angio-immunoblastique (LTAI)	27 (21)
Lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-1 négatif	21 (16)
Autres	13 (10)
Stade de la maladie, n (%)[a]	
I/II	39 (30)
III/IV	91 (70)
Statut fonctionnel ECOG, n (%)	
0	46 (35)
1	67 (51)
2	17 (13)
Traitement systémique antérieur pour LTP	130 (100)
Nombre de traitements systémiques antérieurs	
Médian (éventail)	2 (1, 8)
Traitement antérieur par greffe de cellules souches autologues	21 (16)
Traitement antérieur par radiothérapie	31 (24)

[a] Le stade de la maladie a été rapporté au moment du diagnostic.

Résultats de l'étude

Les résultats d'efficacité pour la population CH (n = 130) déterminés par le CRI et les investigateurs sont présentés au Tableau 6 pour l'étude GPI-06-0002. Le taux de réponse complète a été de 15 % et le taux de réponse globale a été de 25 %, de l'avis du CRI.

Tableau 6 : Taux de réponse selon les évaluations globales du CRI (population CH)

Taux de réponse	CRI (n = 130)
TRG (RC+RCnc+RP), n (%)	33 (25,4) [19,2][a]
RC+RCnc, n (%)	19 (14,6) [9,8][a]
RP, n (%)	14 (10,8)
Maladie stable (MS)	33 (25,4)
Maladie progressive (MP)	35 (26,9)
Non évaluable[b]	29 (22,3)
Durée de la réponse (mois)	
TRG	
n	33
Médiane (éventail)	17 (<1[c,d], 34+[d])
RC + RCnc	
n	19
Médiane (éventail)	17 (<13[d], 34+[d])

[a] Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %

[b] Données d'efficacité insuffisantes pour déterminer la réponse en raison de retraits hâtifs; inclus comme non répondeurs dans l'analyse

[c] Un patient a choisi de subir une greffe après l'obtention d'une RC comme première réponse

[,d] Dénote une valeur censurée

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Dans des systèmes *in vitro* et *in vivo*, la romidepsine a donné lieu à divers phénomènes biologiques dont : inhibition des HDAC, acétylation des histones et des protéines non histones, induction ou répression de l'expression génique, arrêt du cycle cellulaire, différenciation, inhibition de la croissance cellulaire, mort apoptotique des cellules, réversion morphologique des cellules transformées et inhibition de l'angiogenèse. La romidepsine pourrait inhiber les enzymes HDAC de classe I.

Pharmacocinétique

On a analysé la pharmacocinétique de la romidepsine chez le rat et le chien après son administration intraveineuse en bolus ou en perfusion. Des études *in vitro* et *in vivo* sur de la romidepsine radiomarquée ont été réalisées pour évaluer le taux de fixation aux protéines du plasma, la distribution tissulaire, le métabolisme et l'élimination. Chez le rat et le chien, le profil d'élimination plasmatique se décrit le mieux comme une courbe multiphase sur un tracé linéaire logarithmique concentration-temps. La romidepsine a rapidement été éliminée du plasma chez le rat et le chien. Initialement, la romidepsine est rapidement distribuée hors du plasma vers de nombreux systèmes tissulaires et organes. La période suivant la distribution initiale se caractérise par des estimations de $t_{1/2}$ allant de moins d'une heure chez le rat à plus de quatre heures chez le chien. L'exposition à la romidepsine semble linéaire pour l'éventail des doses testées et on n'a observé aucune différence d'exposition ou de cinétique plasmatique selon le sexe des individus.

Après une seule dose intraveineuse de romidepsine radiomarquée administrée à des rats, la radioactivité s'est rapidement distribuée pour ainsi dire dans tous les tissus, des concentrations très faibles de radioactivité atteignant le cerveau. La romidepsine se lie fortement aux protéines, tant dans le sérum (de 94 % à 95 %) que dans le plasma (de 92 % à 94 %) humains, à raison d'éventails de concentration allant de 50 à 1 000 ng/mL. Le pourcentage de romidepsine liée à l'albumine du sérum humain et à l'AGA a été respectivement de 19,9 % et de 93,5 %, ce qui donne à penser qu'elle se lie principalement à l'AGA comme protéine de fixation dans le sérum humain.

In vitro, dans les microsomes hépatiques et les fractions S9, la romidepsine a été fortement métabolisée, générant environ 30 métabolites différents observés chez le rat, le chien et l'être humain. Le profil des métabolites était similaire chez le rat, le chien et l'être humain. Aucun métabolite n'a représenté à lui seul plus de 5 % du total. *In vitro*, les isoformes du cytochrome P450 (CYP) en jeu dans le métabolisme de la romidepsine ont été analysées à l'aide de microsomes hépatiques humains et de CYP humains exprimés par l'ADNc et selon les résultats, la romidepsine est un substrat du CYP3A4, avec contribution mineure seulement de CYP3A5, 1A1, 2B6 et 2C19. Les autres sous-types du P450 n'ont manifesté aucune activité métabolique significative à l'endroit de la romidepsine.

La principale voie d'élimination de la radioactivité provenant de la romidepsine s'est faite par la bile avec excrétion subséquente dans les selles chez le rat. Environ 96 % de la dose récupérée dans les excreta, avec moins de 20 % de la radioactivité totale dérivée du médicament, a été éliminée dans l'urine, tandis que moins de 5 % de la dose de radioactivité provient de la molécule mère.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Selon des études sur une dose simple administrée à des rats et des chiens, les effets toxiques aigus de la romidepsine ont été des toxicités de l'appareil respiratoire, de l'appareil cardiaque et du système nerveux central (SNC)/neurotoxicités.

La DL_{50} de doses intraveineuses simples chez le rat a été évaluée à plus de 2,6 mg/kg (15,6 mg/m^2), tant chez les mâles que chez les femelles. Des doses intraveineuses simples de 0,1 à 1,0 mg/kg (2 à 20 mg/m^2) chez le chien n'ont entraîné aucun décès. Les signes cliniques de toxicité chez le chien ont inclus une baisse de la motilité spontanée, la congestion de la muqueuse oculaire, des vomissements, une respiration irrégulière, une fréquence cardiaque irrégulière, la toux et la salivation. De plus, on a observé la présence de leucopénie, lymphocytopénie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hypocalcémie et hypokaliémie chez les chiens à qui on avait administré la romidepsine par voie i.v. L'atrophie du thymus, accompagnée d'une baisse des lymphocytes corticaux et du poids du thymus, a été observée. L'administration d'une simple dose de romidepsine à 20 mg/m^2 chez des chiens beagle a exercé des effets sur les appareils cardiovasculaires et respiratoires à un niveau de dose comparable à la dose proposée chez l'être humain.

Toxicité de multiples doses

La romidepsine a été administrée selon divers schémas posologiques à des rats et des chiens. La mort est survenue avec des doses de 1,0 mg/kg (6,0 mg/m^2) chez le rat et de 2,0 mg/kg (40 mg/m^2) chez le chien.

Le profil de toxicité de la romidepsine chez le rat est demeuré constant, que la dose soit administrée une fois par semaine pendant trois semaines ou en cycles de trois administrations hebdomadaires suivie d'une semaine sans traitement sur une période de 26 semaines. Les principaux organes cibles chez le rat ont été la peau au point d'injection, les organes lymphoïdes, le système hématopoïétique et les organes reproducteurs. Les signes typiques observés chez le rat au point d'injection après la perfusion de romidepsine ont notamment été un épaississement et une enflure au point d'injection, accompagnés d'anomalies microscopiques, soit inflammation, œdème, hémorragie et/ou nécrose. On a observé une déplétion lymphocytaire dans le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques, de même qu'une hypocellularité médullaire. Ce phénomène a été mis en corrélation avec des réductions des taux de globules blancs médiées par une baisse des lymphocytes circulants. L'anémie régénérative a été fréquente chez les rats à qui on a administré de la romidepsine. Les plaquettes ont diminué chez les rats, avec une augmentation du volume plaquettaire moyen. L'administration de romidepsine à raison de trois bolus intraveineux par mois pendant 26 semaines à des doses de 0, 0,1, 0,33 et 0,67/1,0 mg/kg (0,60 à 6,0 mg/m^2) a entraîné des effets liés au traitement à tous les paliers de dose. L'administration répétée de doses intraveineuses de romidepsine a entraîné des baisses des globules blancs, de la formule leucocytaire différentielle, des lymphocytes et des basophiles. Des changements du poids des organes liés à la romidepsine ont été signalés pour le thymus, l'hypophyse, les ovaires et l'utérus; des signes macroscopiques ont été observés dans le thymus, les ovaires et l'hypophyse.

Des changements anatomopathologiques ont été observés dans la moelle osseuse, la rate, le thymus, le foie, l'hypophyse, les ovaires, l'utérus, le vagin, les glandes mammaires et les testicules, ce qui donne à penser que les organes cibles chez le rat incluent le système hématopoïétique, le thymus, l'hypophyse et les organes reproducteurs. Compte tenu de la présence d'anomalies histopathologiques liées au médicament à tous les paliers de dose, il a été impossible d'en déterminer la DSENO. La plupart des anomalies ont, du moins en partie, été réversibles après une période de récupération de deux semaines.

Administrée une fois par semaine sous forme de perfusion intraveineuse de quatre heures, la romidepsine a été tolérée chez les chiens à des doses allant jusqu'à 20 mg/m^2. Cette dose a été tolérée lorsqu'elle a été administrée jusqu'à deux fois par semaine et jusqu'à concurrence d'une dose hebdomadaire totale de 40 mg/m^2; toutefois, la dose simple de 40 mg/m^2 n'a pas été bien tolérée. On a observé des signes de toxicité à des doses hebdomadaires totales aussi faibles que 2,0 mg/m^2. La DSENO de la romidepsine n'a pas été déterminée chez le chien.

Les principaux organes cibles chez le chien ont été la peau au point d'injection, le tractus digestif, les organes lymphoïdes, le système hématopoïétique, les organes reproducteurs et l'appareil cardiovasculaire.

La romidepsine a exacerbé les anomalies anatomopathologiques au point d'injection/insertion du cathéter chez les chiens et ce, de façon dose-dépendante. Les signes typiques observés ont entre autres été : épaississement et enflure au point d'injection, accompagnés de signes microscopiques d'inflammation, œdème, hémorragie et/ou nécrose. La romidepsine a provoqué une augmentation des vomissements et de la diarrhée, particulièrement aux doses $\geq$ 10 mg/m^2. On a observé une dégénérescence épithéliale muqueuse dans de nombreux tissus du tractus digestif aux doses $\geq$ 10 mg/m^2. On a noté une déplétion lymphoïde dans le thymus, les ganglions lymphatiques, les amygdales et la rate, accompagnée d'une hypocellularité médullaire. Ces phénomènes ont été en corrélation avec des réductions des globules blancs circulants médiées par une baisse des lymphocytes. On a observé une légère anémie fréquente chez les chiens qui avaient reçu de la romidepsine. On n'a observé aucun effet sur la numération plaquettaire chez le chien. Parmi les signes de cardiotoxicité observés chez les chiens à qui on a administré de la romidepsine, mentionnons : rythme irrégulier, allongement de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc). Des hémorragies en foyers ont été observées à l'occasion avec la dose de 1,0 mg/kg (20 mg/m^2), mais surtout avec la dose non tolérée de 2,0 mg/kg (40 mg/m^2), alors que le médicament était administré tous les quatre jours. On aborde les effets de la romidepsine sur les organes reproducteurs à la section **Infertilité.** La plupart des anomalies ont été au moins partiellement réversibles après une période de récupération de deux semaines.

Les changements affectant les résultats d'analyses biochimiques sériques ont aussi relativement concordé d'une étude à l'autre et d'une espèce à l'autre. Chez le rat comme chez le chien, l'ALT, l'AST, la phosphatase alcaline et le fibrinogène ont souvent augmenté après l'administration de la romidepsine. Les chiens ont aussi manifesté une augmentation du cholestérol, de la CK et de la LDH et une baisse de l'azote uréique du sang et des électrolytes, tandis que les analyses chez le rat ont divergé au plan de l'azote uréique du sang. La plupart des effets sur la biochimie sérique ont été réversibles chez les deux espèces.

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude de carcinogénèse n'a été effectuée avec la romidepsine. La romidepsine ne s'est pas révélée mutagène *in vitro* lors du test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames). Lors du test de mutation de cellules du lymphome murin, à des concentrations allant jusqu'à 0,3 μg/mL, la romidepsine a manifesté une activité mutagène très faible dans la cellule de lymphome murin L5178Y. La faible ampleur de cette activité, quoique statistiquement significative, risque peu d'avoir une portée biologique pour cette classe d'agents. La romidepsine n'a pas été clastogène lors d'un test du micronoyau de moelle osseuse *in vivo* chez des rats à qui on avait administré la dose maximum tolérée (DMT) de 1 mg/kg pour les mâles et de 3 mg/kg pour les femelles (6 mg/m^2 et 18 mg/m^2 pour les mâles et les femelles, respectivement). Ces doses étaient jusqu'à 1,3 fois la dose recommandée chez l'être humain en fonction de la surface corporelle.

Infertilité

Les données tirées d'études sur la toxicité de doses répétées ont indiqué que la romidepsine peut provoquer une infertilité irréversible chez l'être humain (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle/reproduction**).

L'administration de romidepsine à des rats, à des souris et à des chiens a donné lieu à des anomalies macroscopiques et microscopiques dans les organes reproducteurs. Chez les souris mâles, une atrophie testiculaire dose-dépendante a été observée et a persisté au moins trois semaines après la fin du traitement. Chez les rats mâles, le poids des vésicules séminales et de la prostate était diminué quatre semaines après la fin du traitement, indiquant une irréversibilité probable. Chez les chiens, l'administration de la romidepsine à des doses $\geq$ 20 mg/m^2 a été associée à une hypospermie au niveau des testicules et des épididymes et à une dégénérescence des tubules séminifères. Aucun rétablissement n'a été démontré. Chez les rates, l'arrêt de la maturation des follicules ovariens et une baisse du poids des ovaires ont été observés chez tous les animaux ayant reçu 0,6 mg/m^2/jour pendant quatre semaines consécutives. Cette dose correspond à environ 30 % de la dose humaine estimée. Les anomalies ovariennes ne sont pas rentrées dans l'ordre lors d'une période de récupération de quatre semaines. Dans une étude de toxicologie de 26 semaines chez les rats, l'administration de la romidepsine a donné lieu à une dégénérescence testiculaire à la dose de 2 mg/m^2 suivant le schéma posologique clinique. Cette dose a entraîné une exposition équivalant à environ 1 % du degré d'exposition observé chez les patients à la dose recommandée de 14 mg/m^2. Chez les rates, l'atrophie a été observée dans les ovaires, l'utérus, le vagin, les glandes mammaires de celles qui

avaient reçu 0,6 mg/m^2 suivant le schéma posologique clinique, qui a donné lieu à une exposition équivalent à 0,3 % de l'exposition humaine.

La romidepsine a manifesté une affinité de fixation à l'endroit des récepteurs des œstrogènes lors des études pharmacologiques. La romidepsine peut interférer avec les contraceptifs hormonaux, entraînant un risque élevé de grossesse.

Toxicité développementale

Lors d'études de toxicité développementale embryofœtale, le traitement par romidepsine a été associé à une toxicité développementale, à une tératogénicité et à des avortements spontanés aux doses sous-thérapeutiques ayant entraîné une exposition hebdomadaire totale d'environ 2 % de la dose clinique recommandée.

Chez des rates Sprague Dawley gravides à qui on avait administré de la romidepsine durant l'organogenèse à des doses de 0,1, 0,2 ou 0,5 mg/kg/jour (0,6, 1,2 et 3,0 mg/m^2, respectivement), on a observé une toxicité maternelle et développementale. Les expositions systémiques chez les rates gravides correspondaient à 1-8 % de l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée de 14 mg/m^2, une fois par semaine. Les observations chez les mères ont inclus des anomalies cliniques, une réduction dose-dépendante du gain pondéral et de la consommation alimentaire aux doses $\geq$ 0,1 mg/kg/jour ($\geq$ 0,6 mg/m^2 ou ASCt 2,44 ng.h/mL). On a noté une baisse du poids de l'utérus gravide et du poids corporel maternel corrigé aux doses $\geq$ 0,6 mg/m^2. Parmi les effets embryofœtaux indésirables mentionnons : résorptions précoces, réduction des poids corporels fœtaux, incidence accrue de rotation des membres arrières et de dysplasie rétinienne chez les fœtus et les rejetons, retard d'ossification et augmentation significative ($p \leq 0,01$) de l'incidence de côtes thoraciques surnuméraires aux doses $\geq$ 0,1 mg/kg/jour ($\geq$ 1,2 mg/m^2 ou ASCt 4,99 ng.h/mL). Deux fœtus de deux portées différentes du groupe soumis à la dose de 0,2 mg/kg/jour présentaient une artère innominée absente lors de l'examen des viscères. L'un de ces fœtus présentait aussi une interruption de la crosse de l'aorte. Selon les résultats de toutes les études de toxicité développementale, la DSENO maternelle et fœtale a été aussi faible que 0,006 mg/kg (0,036 mg/m^2).

ÉTUDES D'INNOCUITÉ PHARMACOLOGIQUE

Lors d'études d'innocuité pharmacologique sur une seule dose, les niveaux de doses intraveineuses les plus élevés testés *in vivo* ont été de 6 mg/m^2 et de 20 mg/m^2 chez les rats et les chiens respectivement. Dans ces études, des effets physiologiques liés à la dose ont été observés sur le système nerveux central et sur l'appareil cardiovasculaire après l'administration de la romidepsine, même si, en général, on ne les observait plus 24 heures après l'administration de la dose. Les effets sur le système nerveux central ont généralement été bénins et ont inclus des augmentations de la température corporelle (allant jusqu'à 1,6 ºC) et de l'activité locomotrice spontanée. Chez les chiens, une dose de 20 mg/m^2 a provoqué une accélération significative de 34 % de la fréquence cardiaque, qui a persisté pendant 4,5 à 10 heures suivant la perfusion. Aucun effet sur l'intervalle PR et la largeur du QRS n'a été observé. Parmi les autres observations pertinentes à la dose de 20 mg/m^2, mentionnons un léger allongement de 8 % à 5 % du QTc qui a été observé

24 heures après l'administration de la dose. On n'a noté aucun signe cardiovasculaire aux doses de 6 mg/m^2. Lors d'une étude de toxicité qui mesurait les paramètres électrocardiographiques (ÉCG) lors de l'administration de doses répétées chez des chiens, la romidepsine a été administrée en perfusions de quatre heures, une fois par semaine pendant trois semaines, à raison de 6 mg/m^2 et de 20 mg/m^2, suivi d'une période de récupération de deux semaines. Une accélération de la fréquence cardiaque et l'allongement du segment QT ont été observés dans les deux groupes. L'allongement du QT est survenu 24 heures après l'administration, mais est rentré dans l'ordre après la période de récupération de deux semaines. Ces changements de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QT n'ont pas été associés à des anomalies histopathologiques spécifiquement cardiaques.

Des concentrations de romidepsine importantes au plan thérapeutique n'ont exercé aucun effet sur le potentiel d'action dans un modèle expérimental sur le cochon d'Inde. La romidepsine a réduit de 18 % le courant médié par le canal potassique de type hERG à la dose de 1 µg/mL et l'a réduit de 37 % à la dose de 10 µg/mL. Toutefois, le degré de suppression du courant (8 %) causé par la romidepsine aux concentrations pertinentes au plan thérapeutique de 0,3 µg/mL ne s'est pas révélé significatif. Par conséquent, le risque que la romidepsine supprime le courant hERG est faible.

RÉFÉRENCES

1. Acharya MR, Sparreboom A, Venitz J, Figg W. Rational Development of Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Agents: A Review. *Molecular Pharmacology* 2005;68(4):917-932.
2. Ascani S, Zinzani PL, Gherlinzoni F, et coll. Peripheral T-cell lymphomas: clinico-pathologic study of168 cases diagnosed according to the R.E.A.L. classification. *Ann Oncol*. 1997;8:583-92.
3. Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M et coll. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2012;30(6):631-636.
4. Dearden CE, Foss FM. Peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and management. *Hemat Oncol Clin North Am* 2003;17(6):1351-1366.
5. Grant C, Rahman F, Piekarz R, Peer C, Frye R, Robey RW, et coll. Romidepsin: a new therapy for cutaneous T-cell lymphoma and a potential therapy for solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(7):997-1008.
6. Greer JP, York JC, Cousar, JB, Mitchell, RT, Flexner JM, Collins RD, et coll. Peripheral T-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 42 cases. *J Clin Oncol* 1984;2(7):788-798.
7. Piekarz RL, Frye R, Prince HM, Kirshbaum MH, Zain J, Allen SL, et coll. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011; 117(22):5827-5834.
8. Piekarz RL, Frye R, Turner M, Wright J, Allen S, Kirschbaum MH, et coll. Update of the NCI multi-institutional phase II trial of romidepsin, FK228, for patients with cutaneous or peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(18S):8027.
9. Rodriguez-Abreu D, Filho VB, Zucca E. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified (or not otherwise specified): a review. *Hematol Oncol* 2008; 26: 8–20.
10. Rodriguez J, Guitierrez A, martinez-Delgado B, Peres-Manga G. Current and future aggressive peripheral T-cell lymphoma treatment paradigms, biological features and therapeutic molecular targets. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71(3):181-198.
11. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et coll. Final results from a multicenter, international pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28(29):4485-4491.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ISTODAX® (romidepsine) est indiqué pour le traitement des patients qui souffrent d'un lymphome T périphérique (LTP), qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches et dont la maladie a ressurgi après que les médecins aient essayé d'autres traitements, en attendant les résultats d'études visant à en vérifier les bienfaits cliniques. Pour plus de renseignements, on conseille aux patients de communiquer avec leur professionnel de la santé.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits approuvés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, fatale ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

PrISTODAX
romidepsine pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ISTODAX et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ISTODAX. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
ISTODAX est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter les personnes qui souffrent d'un type de cancer du sang appelé lymphome T périphérique (LTP) et qui ne peuvent pas recevoir de greffe de cellules souches, après l'essai d'au moins un autre type de médicament par la bouche ou en injection.
Qu'est-ce que le lymphome T périphérique?
Le lymphome T périphérique (LTP) est une maladie caractérisée par la transformation de certaines cellules du système lymphatique appelées lymphocytes T en des cellules cancéreuses qui se développent et croissent anormalement. Le terme « périphérique » signifie que ce cancer se développe dans des lymphocytes T à maturité à l'extérieur de la moelle osseuse, notamment dans les ganglions lymphatiques, la rate, les voies digestives et la peau. On ignore souvent pour quelle raison une personne développera un LTP.

Les effets de ce médicament :
ISTODAX appartient à un groupe de médicaments appelés cytostatiques qui agissent en empêchant la croissance des cellules cancéreuses.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
N'utilisez pas ISTODAX si vous êtes allergique à la romidepsine ou à l'un ou l'autre des ingrédients d'ISTODAX.

L'ingrédient médicinal est :
Romidepsine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :
Povidone. Le diluant renferme 80 % de propylène glycol et 20 % d'alcool déshydraté.

Les formes posologiques sont :
ISTODAX est présenté sous forme de poudre lyophilisée (séchée par le gel). Chaque flacon renferme 10 mg de romidepsine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

ISTODAX ne doit être prescrit que par un médecin qui connaît bien l'utilisation des médicaments anticancéreux. De graves effets secondaires peuvent se produire avec l'utilisation d'ISOTDAX, notamment :

- baisse de la production des cellules sanguines pouvant entraîner des taux très faibles de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie)
- battements cardiaques anormaux (allongement du QTc)
- infections gravissimes (y compris pneumonie et septicémie)
- syndrome de lyse tumorale due à la dégradation rapide des cellules cancéreuses; peut entraîner une atteinte aux reins, au cœur et au foie
- anomalies congénitales ou décès du bébé à naître

ISTODAX n'a pas fait l'objet d'études chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.

AVANT d'utiliser ISTODAX, vous devez parler à votre médecin ou à votre pharmacien si vous présentez les éléments suivants :

- problèmes rénaux
- problèmes de foie
- nausées, vomissements ou diarrhée
- tous autres problèmes de santé
- tous problèmes cardiaques, y compris battements cardiaques irréguliers ou rapides
- allongement de l'intervalle QT/QTc ou antécédents familiaux d'allongement du QT/QTc
- maladie cardiaque
- antécédents personnels d'évanouissements
- antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans
- déséquilibres électrolytiques (p. ex. faibles taux sanguins de potassium ou de magnésium) ou problèmes de santé pouvant entraîner des déséquilibres électrolytiques (p. ex. vomissements, diarrhée, déshydratation)
- antécédents d'infections virales (p. ex., hépatite B, cytomégalovirus (CMV), herpès, Epstein-Barr)
- grossesse en cours ou planifiée. ISTODAX peut causer du tort au bébé à naître. Parlez à votre médecin au sujet de la meilleure façon de prévenir toute grossesse pendant que vous prenez ISTODAX. Informez votre médecin immédiatement si vous devenez enceinte pendant que vous prenez ISTODAX.
- allaitement en cours ou planifié. On ignore si ISTODAX passe dans le lait maternel. Vous devez vous abstenir d'allaiter votre bébé si vous êtes traitée par ISTODAX.

On ignore si ISTODAX est sécuritaire et efficace chez les enfants de moins de 18 ans.

ISTODAX exerce un effet sur l'activité électrique du cœur. Cet effet est l'allongement du QT/QTc. Cet effet peut être mesuré comme une anomalie à l'électrocardiogramme (ÉCG). Dans de très rares cas, les médicaments qui produisent cet effet à l'ÉCG peuvent entraîner des troubles du rythme cardiaque (arythmies/dysrythmies) susceptibles de provoquer des étourdissements, des palpitations (sensation de pulsations rapides, fortes ou irrégulières), des évanouissements ou le décès. Ces troubles du rythme cardiaque risquent plus d'affecter les patients qui présentent des facteurs de risque, comme une maladie cardiaque ou qui prennent certains médicaments provoquant des interactions. En général, les femmes et les personnes de plus de 65 ans sont exposées à un risque plus élevé. Il est important de suivre les directives de votre médecin en ce qui a trait à la posologie et à tout test particulier. Si vous éprouvez des symptômes potentiels de troubles du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations (sensation de pulsations rapides, fortes ou irrégulières), des évanouissements ou des convulsions, vous devez consulter immédiatement un médecin.

Des électrocardiogrammes (ÉCG) et des analyses sanguines pourraient être nécessaires périodiquement pour surveiller le risque d'effets secondaires potentiellement graves durant un traitement par ISTODAX.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, vendus ou non sur ordonnance, les vitamines et les suppléments dérivés de plantes.

Certains médicaments peuvent affecter l'action d'ISTODAX, ou ISTODAX peut affecter l'action de vos autres médicaments.

Les médicaments qui peuvent interagir avec ISTODAX sont, entre autres :

- médicaments pour « éclaircir le sang » (p. ex., warfarine sodique). Informez-vous auprès de votre médecin si vous n'êtes pas certain de prendre ce type de médicament. Votre médecin pourrait demander des analyses sanguines plus fréquentes.
- médicaments pour traiter les battements cardiaques anormaux (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone, flécaïnide, propafénone)
- Médicaments pour traiter la schizophrénie et d'autres maladies psychiatriques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone)
- types de contraception qui renferment des œstrogènes, comme « la pilule », les timbres, les implants ou les stérilets. ISTODAX peut réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogènes. Vous pourriez devenir enceinte.
- millepertuis (*Hypericum perforatum*), un traitement à base de plante médicinale pour la dépression
- dexaméthasone (un corticostéroïde)
- dompéridone, utilisé pour traiter des troubles gastro-intestinaux.
- méthadone (un opioïde)
- médicaments pour :
  - la dépression (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, amitriptyline, imipramine, maprotiline)
  - les infections bactériennes (antibiotiques p. ex., érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine)
  - la malaria (p. ex., quinine, chloroquine)
  - les infections fongiques (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole)
  - les nausées (p. ex., dolasétron, ondansétron)
  - le cancer (p. ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib, vorinostat)
  - l'asthme (p. ex., salmétérol. formotérol)

Tout médicament qui provoque un déséquilibre des électrolytes de l'organisme :

- diurétiques (qui font uriner)
- laxatifs et lavements
- amphotéricine B
- corticostéroïdes à dose élevée

Cette liste n'inclut pas tous les médicaments qui pourraient accroître le risque d'effets secondaires pendant un traitement par ISTODAX.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ces médicaments ou tout autre médicament, même ceux qui ne sont pas vendus sur ordonnance (y compris les médicaments en vente libre, les vitamines et les médicaments à base de plantes médicinales).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

ISTODAX vous sera administré par un professionnel de la santé sous forme de perfusions intraveineuses (i.v.) d'une durée habituelle de quatre heures chacune.

ISTODAX est habituellement administré au Jour 1, au Jour 8 et au Jour 15 d'un cycle de traitement de 28 jours.

Votre médecin décidera de la durée de votre traitement par ISTODAX.

Votre médecin vérifiera vos numérations sanguines et effectuera d'autres analyses de sang régulièrement pendant votre traitement par ISTODAX. Votre médecin pourrait décider d'effectuer d'autres tests pour vérifier votre état de santé au besoin.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Ce médicament doit être administré régulièrement. Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre médecin pour recevoir ses directives.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

ISTODAX peut provoquer de graves effets secondaires, notamment :

- **Baisse des numérations sanguines :** Votre médecin vérifiera régulièrement vos numérations sanguines au moyen d'analyses de sang.
  - **Baisse des plaquettes :** Peut provoquer des saignements inhabituels ou des ecchymoses (bleus) sur la peau. Informez votre médecin immédiatement si cela se produit.
  - **Baisse des globules rouges :** Vous pouvez vous sentir fatigué ou vous fatiguer facilement. Vous pouvez avoir l'air pâle et vous sentir essoufflé. Informez votre médecin si vous présentez ces symptômes.

- **Baisse des globules blancs :** Vous pouvez être plus sujet à des infections qui peuvent être graves. Votre risque de souffrir d'infections gravissimes peut être plus élevé si vous recevez de la chimiothérapie. L'infection peut aussi survenir lorsque les taux de globules blancs sont normaux.
- Informez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes : fièvre, toux, symptômes pseudogrippaux, sensation de brûlure à la miction, courbatures ou aggravation des problèmes cutanés.

- **Changements de l'activité électrique du cœur observés à l'ÉCG (électrocardiogramme).** Votre médecin pourrait vérifier votre ÉCG au besoin pour ce problème. Informez votre médecin si vos battements cardiaques vous paraissent anormaux, si vous avez des douleurs à la poitrine ou si vous êtes essoufflé.

  Si vous manifestez l'un ou l'autre des symptômes d'un trouble potentiel du rythme cardiaque, tels étourdissements, palpitations, évanouissements ou convulsions, consultez immédiatement un médecin.

- **Syndrome de lyse tumorale (SLT).** Le SLT peut survenir durant un traitement, comme complication de la dégradation rapide des cellules cancéreuses. Votre médecin pourra effectuer des analyses sanguines pour vérifier la présence du SLT et vous administrer des médicaments pour prévenir ou traiter le STL.

Les effets secondaires fréquents d'ISTODAX incluent notamment :

- nausées, vomissements, diarrhée, constipation et baisse de l'appétit
- fatigue

Informez votre médecin si vous présentez des effets secondaires qui vous dérangent ou qui persistent.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien**
		Seulement pour les effets secondaires graves	**Dans tous les cas**	
Fréquents	Fièvre/neutropénie (baisse des globules blancs)		✓	
Fréquents	Fatigue/anémie (baisse des globules rouges)		✓	
Fréquents	Saignement des gencives ou d'autres sites ou saignements anormaux/ thrombocytopénie (baisse des plaquettes qui contribuent à la coagulation sanguine)		✓	
Fréquents	Signes d'infection : fièvre, fatigue importante, essoufflement, toux, brûlure à la miction, symptômes pseudogrippaux, courbatures, aggravation des problèmes cutanés		✓	
Peu fréquents	Vomissements		✓	
Rares	Battements cardiaques irréguliers ou anormaux			✓
Rares	Symptômes du syndrome de lyse tumorale : mictions moins fréquentes, faiblesse musculaire grave, troubles du rythme cardiaque et convulsions			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ISTODAX, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante (de 15 °C à 30 °C). Garder hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **En ligne www.healthcanada.gc.ca/medeffect**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1 866 234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
  - **par télécopieur, au numéro sans frais : 1 866-678-6789 ou**
  - **par la poste au :**

    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701D
    Ottawa, Ontario
    K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Les renseignements contenus dans ce document sont à jour en date de la dernière révision indiquée ci-dessous. On peut trouver les renseignements les plus à jour à l'adresse : http://www.celgenecanada.net ou en communiquant avec le promoteur, Celgene Inc., au :
1 888 712-2353.

Celgene Inc. a rédigé ce dépliant.

© 2015 Celgene Corporation
®ISTODAX est une marque déposée de Celgene Corporation

Dernière révision : Le 1er mai 2015